

#5  
PATENT

Jc971 U.S. PTO  
09/917236  
07/30/01

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Jean-François MICHELET et al.

Serial No.: New

Filing Date: July 30, 2001

For: USE OF NON-PROSTANOIC AGONISTS OF PROSTAGLANDIN EP-2 AND/OR  
EP-4 RECEPTORS AS COSMETIC AGENTS FOR ATTENUATING, REDUCING  
OR STOPPING THE LOSS OF HEAD HAIR AND OTHER HAIRS

**CLAIM OF PRIORITY**  
**UNDER 35 U.S.C. § 119**

Assistant Commissioner of Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. **0009981** filed in **France** on  
**July 28, 2000**, is hereby requested and the right of priority provided in 35 U.S.C. §119 is hereby  
claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of said original foreign application.

Respectfully submitted,

JACOBSON HOLMAN PLLC

By Harvey B. Jacobson, Jr.  
Harvey B. Jacobson, Jr.  
Reg. No. 20,851

400 Seventh Street, N.W.  
Washington, D.C. 20004-2201  
Telephone: (202) 638-6666  
Atty. Docket: P66892US0  
Date: July 30, 2001  
HBJ:cwp  
A:AP66892.CTP





1c971 U.S. PTO

09/917236



07/30/01

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **21 JUIN 2001**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30  
www.inpi.fr



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

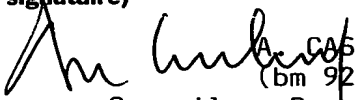
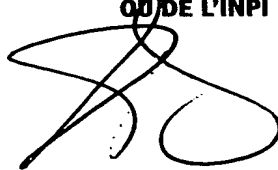
Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">Réservé à l'INPI</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b>  <b>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>REMISE DES PIÈCES</b>  DATE <b>28 JUIL 2000</b>  LIEU <b>75 INPI PARIS</b>    N° D'ENREGISTREMENT <b>0009981</b>  NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI  DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>28 JUIL 2000</b>  PAR L'INPI </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>BUREAU D.A. CASALONGA-JOSSE</b>  <b>8 AVENUE PERCIER</b>  <b>75008 PARIS</b> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>V s références pour ce dossier</b>    B 99/4229 FR/GD/CV  <i>(facultatif)</i>                                    OA 00220 </div>			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>    <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie </div>			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Demande de brevet </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <input checked="" type="checkbox"/> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Demande de certificat d'utilité </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Demande divisionnaire </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>Demande de brevet initiale</i> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> N°                                    Date    /    / </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> N°                                    Date    /    / </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Transformation d'une demande de brevet européen    <i>Demande de brevet initiale</i> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <input type="checkbox"/>                                    Date    /    / </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> </div>			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Utilisation d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 comme agent cosmétique permettant d'atténuer, de diminuer ou d'arrêter la chute des cheveux et des poils. </div>			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b>   <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b>  <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b>  <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pays ou organisation                                    N°  Date    /    /    Pays ou organisation                                    N°  Date    /    /    Pays ou organisation                                    N°  Date    /    /    <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>5 DEMANDEUR</b> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</b> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Nom ou dénomination sociale </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> L'OREAL </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Prénoms </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Forme juridique </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Société Anonyme </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> N° SIREN </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Code APE-NAF </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Adresse </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Rue                                    14 rue Royale </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Code postal et ville </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 75008    PARIS </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pays </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> FRANCE </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Nationalité </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> FRANCAISE </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> N° de téléphone <i>(facultatif)</i> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Adresse électronique <i>(facultatif)</i> </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> </div>	

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>28 JUIL 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0009981</b>		Réservé à l'INPI		DB 540 W /260899	
<b>V s références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			B 99/4229 FR/GD/CV OA 00220		
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom					
Prénom					
Cabinet ou Société			BUREAU D.A. CASALONGA-JOSSE		
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	8 avenue Percier			
	Code postal et ville	75008	PARIS		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>					
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>					
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  A. CASALONGA (bm 92-1044i) Conseil en Propriété Industrielle				<b>VISA DE LA PRÉFECTURE</b> <b>OU DE L'INPI</b> 	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

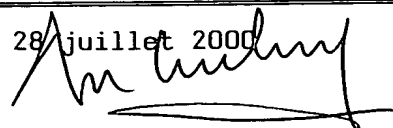
26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1. / .1.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		B 99/4229 FR	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>			
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>			
Utilisation d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 comme agent cosmétique permettant d'atténuer, de diminuer ou d'arrêter la chute des cheveux et des poils.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
Société Anonyme dite : L'OREAL			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		MICHELET	
<b>Prénoms</b>		Jean-François	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	76 avenue Laferrière	
	<b>Code postal et ville</b>	94000	CRETEIL
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		MAHE	
<b>Prénoms</b>		Yann	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	36 avenue de l'Epargne	
	<b>Code postal et ville</b>	91390	MORSANG SUR ORGE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		BERNARD	
<b>Prénoms</b>		Bruno	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	13 avenue de Bretteville	
	<b>Code postal et ville</b>	92200	NEUILLY SUR SEINE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		Paris, le 28 juillet 2000  A. CASALONGA (bm 92-1044i) Conseil en Propriété Industrielle	

**Utilisation d'agonistes non prostanoïque des récepteurs des  
prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 comme agent cosmétique  
permettant d'atténuer, de diminuer ou d'arrêter  
la chute des poils et des cheveux.**

L'invention concerne l'utilisation d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 comme agent cosmétique permettant d'atténuer, de diminuer ou d'arrêter la chute des poils et des cheveux.

5 L'homme a un capital de 100.000 à 150.000 cheveux et il est normal de perdre quotidiennement 50 à 100 cheveux. La maintenance de ce capital résulte essentiellement du fait que la vie d'un cheveu est soumise à un cycle pilaire au cours duquel le cheveu se forme, croît et tombe, avant d'être remplacé par un nouveau cheveu qui apparaît dans le  
10 même follicule.

On observe au cours d'un cycle pilaire successivement trois phases, à savoir: la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

Au cours de la première phase, dite anagène, le cheveu passe par une période de croissance active associée à une intense activité  
15 mitotique au niveau du bulbe.

La deuxième phase, dite catagène, est transitoire, et elle est marquée par un arrêt de l'activité mitotique du bulbe. Au cours de cette phase, le cheveu subit une involution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

20 La phase terminale, dite télogène, correspond à une période de repos du follicule et le cheveu finit par tomber. Après cette phase de repos un nouveau follicule est régénéré, sur place.

Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent  
25 plus fins, leurs cycles plus courts (M. Courtois et al., 1995, Br. J.



Dermatol., 132: 86-93).

Dans presque tous les cas, la chute des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement; elle atteint plus particulièrement les hommes.

5 Cette chute des cheveux survient lorsque le processus de renouvellement physique est accéléré ou perturbé, c'est-à-dire que les phases de croissance sont raccourcies (Mr Courtois et al., 1994, Skin Pharmacol., 7: 84-89), le passage des cheveux en phase télogène est plus précoce et les cheveux tombent en plus grand nombre. Les cycles de  
10 croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté. Ce phénomène peut conduire à la calvitie.

On recherche depuis de nombreuses années dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique des compositions permettant de supprimer  
15 ou de réduire la chute des cheveux et éventuellement d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux.

Dans cette optique, on a utilisé des composés tels que le 6-1-(pipéridinyl)-2,4-pyrimidine diamine-3-oxyde ou "Minoxidil".  
L'utilisation d'une lotion contenant un dérivé azolé et plus précisément le  
20 1-acétyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-imidazol-1-yl-méthyl)-1,3-dioxolan-4-ylméthoxy]-phényl} pipérazine pour le traitement de l'alopécie est décrite dans le brevet WO 92/00057.

Parallèlement, l'article "Growth regulation of primary human keratinocytes by prostaglandin E receptor EP<sub>2</sub> and EP<sub>3</sub> subtypes" de  
25 Konger et al. (Biochimica Biophysica Acta, 1401,1998, 221-224) décrit que les récepteurs de prostaglandines jouent un rôle important dans la régulation de la croissance des kératinocytes de l'épiderme. Il est également montré dans cet article que des agonistes prostanoïques de ces récepteurs des prostaglandines, comme le 11-désoxy PGE<sub>1</sub>, induisent une  
30 stimulation de la croissance des kératinocytes de l'épiderme.

Néanmoins, il est bien connu que les programmes de différenciation des kératinocytes de l'épiderme et du follicule pileux sont clairement différents. Ainsi, il est connu que les marqueurs de différenciation telle que les kératines K1 et K10 ne sont pas exprimés dans  
35 le follicule pileux et en particulier dans la gaine externe (Lenoir et al.,

1988, Dev. Biol. 130: 610-620); que la trichohyaline est exprimée dans le follicule pileux en particulier dans la gaine interne mais pas dans l'épiderme (O'Guin et al., 1992, J. Invest. Dermatol. 98: 24-32); et que la cyclooxygénase de type 1 n'est pas exprimée dans les kératinocytes du follicule pileux mais dans l'épiderme (Michelet. et al., 1997, J. Invest. Dermatol. 108: 205-209).

De plus, il est connu que les kératinocytes de l'épiderme et du follicule pileux se comportent de façon différente en réponse à un même agent pharmacologique. Ainsi, il est connu qu'in vivo le traitement de l'épiderme par l'acide rétinoïque induit une hyperplasie et une spongiose (Griffiths et al., 1993, J. Invest. Dermatol. 101: 325-328) tandis que le traitement du cuir chevelu induit une chute des cheveux (Berth-Jones et al., 1990, Br. J. Dermatol. 122:751-755), et qu'in vitro l'acide rétinoïque, selon la dose utilisée, favorise ou réduit la différenciation de l'épiderme (Asselineau et al., 1989, Dev. Biol. 133:32-335), tandis qu'il provoque l'arrêt de la croissance du follicule pileux (Billoni et al., 1997, Acta Dermatol. Venerol. 77: 350-355). Il est également connu que l'EGF induit une hyperplasie de l'épiderme et simultanément une régression du follicule pileux (Philip et al., 1985, J. Invest. Dermatol. 84: 172-175).

Le brevet WO 98/33497 décrit des compositions pharmaceutiques contenant des prostaglandines ou des dérivés de prostaglandines qui agissent en tant qu'agonistes prostanoïques des récepteurs des prostaglandines afin de lutter contre la chute des cheveux chez l'homme. Dans ce document, les agonistes prostanoïques du type  $A_2$ ,  $F_2\alpha$  et  $E_2$  sont préférés pour le traitement de la chute des cheveux.

La demanderesse a découvert maintenant qu'en utilisant des agonistes non-prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4, on constatait de façon surprenante, une induction et une stimulation importantes de la croissance des cheveux et des poils et une action forte sur le ralentissement de la chute des cheveux et des poils.

La demanderesse a ainsi constaté que l'utilisation conforme à l'invention permettait d'obtenir un effet rapide, à une concentration faible avec/ou une fréquence d'application faible.

De plus, les agonistes non-prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 de l'invention sont particulièrement peu

toxiques et présentent une bonne conservation.

L'utilisation de ces agonistes permet d'obtenir, notamment par rapport à celles de l'art antérieur, des compositions plus efficaces pouvant être utilisées de façon particulièrement aisée, et permettant en outre une  
5 élimination facile des compositions par simple rinçage.

Les composés conformes à l'invention sont par ailleurs particulièrement appropriés sur le plan cosmétique et ne provoquent pas d'irritation du cuir chevelu, même après un contact prolongé, sans  
10 rinçage.

Ainsi l'invention a pour objet l'utilisation d'agonistes non-prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 comme agent cosmétique permettant d'atténuer, de diminuer ou d'arrêter la chute des poils et des cheveux.

Ces composés permettent de supprimer ou de réduire la chute des  
15 cheveux et des poils et éventuellement d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et des poils.

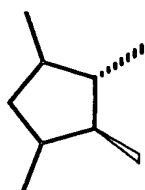
L'invention a également pour objet l'utilisation d'un agoniste non-prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 dans une composition cosmétique ainsi que dans un procédé de traitement  
20 cosmétique destiné à atténuer, diminuer ou arrêter la chute des cheveux et des poils.

L'invention a pour objet principal une composition cosmétique ou dermatologique contenant au moins un agoniste non-prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 dans un milieu  
25 cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.

Les récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 sont des récepteurs des prostaglandines de la série E2. Ces récepteurs regroupent une famille de 4 représentants majeurs (EP1, EP2, EP3, EP4) et ont des activités tissulaires très variées.

Les prostaglandines sont des effecteurs biologiques issus d'acide gras polyinsaturés comme par exemple l'acide arachidonique pour  $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{TXA}_2$ , ou encore l'acide dihomog $\gamma$  linolénique pour  $\text{PGE}_1$ . Les prostaglandines sont impliquées dans de nombreux phénomènes de régulations physiologiques. Les agonistes prostanoïques  
35 des récepteurs des prostaglandines sont décrits dans l'article "Prostanoid

Receptors: Structure, Properties, and Functions" de Shush Narumyia et al., Physiological review, Vol. 79, 1999, 1193-1226. Ces agonistes prostanoïques ont en commun un motif cyclopentane du type I:



Un agoniste est un composé qui va se fixer sur un récepteur et qui va induire une réponse biologique similaire à celle que l'on obtient avec le ligand naturel qui active cette réponse.

On entend par agoniste non prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 un composé ne comportant pas de cycle cyclopentane du type I, permettant d'atténuer, de diminuer ou de stopper la chute des poils et des cheveux. Ces agonistes sont capables de supprimer ou de réduire la chute des cheveux et des poils et éventuellement de stimuler la croissance des cheveux et des poils.

On entend également par poils, les cils, les sourcils et tous les poils d'une manière générale.

Selon l'invention, ladite composition cosmétique peut contenir de 0,001 à 10% et de préférence de 0,01 à 5% d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 en poids par rapport au poids de la composition.

Il est également possible d'utiliser en outre d'autres agents cosmétiques destinés à arrêter la chute des cheveux et/ou augmenter la repousse des cheveux et des poils dans les compositions cosmétiques définies précédemment comme par exemple les antagonistes du récepteur des prostaglandines EP-3 dans des proportions allant de 0,001 à 10% et de préférence de 0,1 à 5% d'antagonistes en poids par rapport au poids de la composition, ou encore des composés connus pour leur propriétés sur la chute et/ou la repousse des poils et/ou des cheveux comme par exemple le Minoxidil ou le 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde ou Aminexil.

Le milieu physiologiquement acceptable utilisé pour les

compositions de l'invention est un milieu pouvant être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants. Les solvants sont choisis parmi les solvants organiques acceptables choisis plus particulièrement parmi les alcools mono- ou polyfonctionnels inférieurs en  $C_1$ - $C_4$  comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertibutylique, les polyéthylène glycols éventuellement oxyéthylénés, les esters de polypropylène glycol, le sorbitol et ses dérivés, les dialkyls d'isosorbide, les éthers de glycol et des éthers de polypropylène glycol, les esters gras.

Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 5 et 98% en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition peut également contenir en outre une phase grasse. Dans ce cas là, la phase grasse représente 0 à 50 % du poids total de la composition.

Ces compositions peuvent également renfermer:

- des oligosaccharides estérifiés tels que ceux décrits dans EP-A-0 064 012;
- des dérivés d'acide hexosaccharique tels que ceux décrits dans EP-A- 0 375 388, en particulier l'acide glucosaccharique;
- des inhibiteurs de glycosidase tels que ceux décrits dans EP-A- 0 334 586, en particulier le D-glycero 1,5-lactame;
- des inhibiteurs de glycosaminoglycanase et protéoglycanase tels que ceux cités dans EP-A-0 277 428, en particulier la L-galactono 1,4-lactone;
- des inhibiteurs de tyrosine kinase tels que ceux décrits dans EP-A-0 403 238, en particulier le 1-amido 1-cyano-(3,4-dihydroxyphényl)éthylène;
- des hyperémiantes tels que:
  - les esters d'acide nicotinique dont plus particulièrement les nicotinate de benzyle et d'alkyle en  $C_1$ - $C_6$  et notamment le nicotinate de méthyle, de benzyle, ainsi que le nicotinate de tocophérol;
  - les bases de xanthine dont plus particulièrement la caféine et la théophylline;
  - la capsaïcine;

- des filtres UV-A et UV-B comme les méthoxycinnamates, les dérivés de benzophénone;
- des inhibiteurs de la phosphodiesterase tels que la Visnadine®;
- des activateurs de l'adénine cyclase tels que le Forskolin;
- 5 - des antioxydants et capteurs de radicaux libres, en particulier
  - des radicaux OH tels que le DMSO;
  - l' $\alpha$ -tocophérol, BHA, BHT;
  - la superoxyde dismutase (SOD);
- des agents antipelliculaires tels que l'omadine, l'octopirox;
- 10 - des agents hydratants tels que l'urée, la glycérine, l'acide lactique, les  $\alpha$ -hydroxyacides, la thiamorpholinone et ses dérivés, des lactones;
- des agents antiséborrhéiques tels que la S carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés, la
- 15 thioxolone;
- des antiandrogènes et hormones tels que l'estriol, l'estradiol, la thyroxine, l'oxendolone, le diéthylstilbestrol;
- des rétinoïdes dont plus particulièrement l'acide t-trans rétinolique appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou la
- 20 vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motretinide, l'étrétinate, le t-trans rétinolate de zinc;
- des antibactériens choisis plus particulièrement parmi l'Irgasan, les macrolides, les pyranosides et les tetracyclines, et notamment l'erythromycine;
- 25 - des antagonistes de calcium dont on peut citer la Cinnarizine et le Diltiazem à titre d'exemple non limitatifs;- des phospholipides tels que la lécithine;
- du diazoxyde (3-méthyl 7-chloro[2H]benzothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1);
- 30 - des acides linoléiques et linoléniques;
- de l'anthraline et ses dérivés;
- de l'acide 5-alkanoyl salicylique et ses dérivés tels que décrits dans le brevet FR-25 81 542;
- des activateurs de pénétration tels que le THF, le 1,4-dioxane,
- 35 l'acide oléique, la 2-pyrrolidone, le salicylate de benzyle, etc.,

- des vitamines ou provitamines tels que la  $\beta$ -carotène, la biotine, le panthénol et ses dérivés, la vitamine C, les vitamines B<sub>2</sub>, B<sub>4</sub>, B<sub>6</sub>.

5 Ces compositions peuvent également contenir de l'AMP cyclique.

Ces compositions peuvent également contenir en outre des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des gélifiants et/ou épaississants classiques hydrophiles ou  
10 lipophiles; des actifs hydrophiles ou lipophiles; des conservateurs; des antioxydants; des parfums; des émulsionnants; des agents hydratants; des agents pigmentants; des dépigmentants; des agents kératolytiques; des vitamines; des émollients; des séquestrants; des tensio-actifs; des polymères; des agents alcalinisants ou acidifiants; des charges; des agents  
15 anti-radicaux libres; des céramides; des filtres solaires; des répulsifs pour insectes; des agents amincissants; des matières colorantes; des bactéricides; des anti-pelliculaires.

Les compositions conformes à l'invention peuvent également contenir des agents tensio-actifs dont notamment ceux choisis parmi les  
20 agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera les polyhydroxypropyléthers décrits notamment dans les brevets français n° 1477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl(C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>)phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène  
25 et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule: C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>x</sub>H dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera plus particulièrement les amphocarboxyglycinates et les  
30 amphocarboxypropionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOL® par la Société MIRANOL.

On peut également utiliser des tensio-actifs cationiques et/ou anioniques.

35 Les composés conforme à l'invention peuvent également être

introduits dans des supports gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme de xanthane, les scléroglycanes ou les dérivés de cellulose, en particulier les éthers de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxyéthylacrylates ou méthacrylates ou des supports essentiellement aqueux épaissis en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les Carbopol vendus par la Société GOODRICH.

Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,05 et 5% en poids et en particulier entre 0,2 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à la composition selon l'invention, de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'addition envisagée.

La composition définie ci-dessus peut se présenter sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules.

La composition peut avoir un pH compris entre 3 et 8.

La composition peut avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un solide.

Ces compositions définies ci-dessus peuvent être appliquées sur les cheveux ou le cuir chevelu et peuvent s'appliquer, par exemple après un lavage du cuir chevelu et des cheveux à l'aide d'un shampoing.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 comme agent cosmétique ou dermatologique permettant d'atténuer, de diminuer ou d'arrêter la chute des cheveux et des poils.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation d'une composition telle que définie précédemment pour atténuer, de diminuer ou de stopper la chute des cheveux et des poils. Les agonistes sont utilisés



conformément à l'invention pour supprimer ou réduire la chute des cheveux et des poils et éventuellement stimuler la croissance des cheveux et des poils.

5 L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique ou dermatologique destiné à atténuer, diminuer ou stopper la chute des cheveux et des poils, qui consiste à appliquer sur les cheveux ou les poils une quantité cosmétiquement ou dermatologiquement efficace d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4

10 Un autre procédé de traitement cosmétique destiné à atténuer, diminuer ou stopper la chute des cheveux et des poils, consiste à appliquer sur les cheveux ou les poils une composition cosmétique ou dermatologique telle que définie précédemment.

15 Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

20

25

30

35

**Exemple I: LOTION ANTICHUTE**

	Agoniste non prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-2	0,5	g
5	Propylène glycol	20	g
	Ethanol 95°	30	g
	Eau	qsp	100 g

10 Cette lotion est appliquée quotidiennement à raison de 10 ml sur le cuir chevelu et ce pendant 2 à 3 mois. On constate alors un net ralentissement de la chute quotidienne des cheveux et des poils.

**Exemple II: SHAMPOOING ANTI-CHUTE**

15	Agoniste non prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-4	1,5	g
	Polyglycéryl 3-hydroxylaurylether	26	g M.A.
	Hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination de Klucell G par la sté HERCULES	2	g
20	Antagoniste du récepteur des prostaglandines EP-3	1	g
	Conservateur	qs	
	Ethanol 95°	50	g
	Aminexil	0,1	g
25	Eau	qsp	100 g

30 Ce shampooing est utilisé quotidiennement à raison de 15 g par chevelure avec un temps de pose de l'ordre d'une minute et ceci pendant une période de 4 mois. On observe alors un ralentissement notable de la chute quotidienne des cheveux.

**Exemple III: GEL ANTI-CHUTE**

	Agoniste non prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-2	0,75 g
5	Huile essentielle d'Eucalyptus	1 g
	Econazole	0,2 g
	Lauryl polyglyceryl 6 cetearyl glycoléther	1,9 g
	Na Glutamate de suif hydrogéné vendu sous la dénomination ACYLGLUTAMATEHS110 par la Sté AJINOMOTO	0,1 g
10	Conservateurs	qs
	CARBOPOL 934P vendu par la Sté BFGOODRICH CORPORATION	0,3 g M.A.
	Agent de neutralisation	qs pH 7
15	Eau	qsp 100 g

20 Ce gel est appliqué 2 fois par jour (matin et soir) en raison de 25 g sur la  
totalité du cuir chevelu avec un massage terminal. Après 3 mois  
d'application la chute quotidienne des cheveux et des poils est clairement  
ralentie.

**Exemple IV: LOTION ANTICHUTE**

25	Agoniste non prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-4	0,4 g
	Propylène glycol	20 g
	Ethanol 95°	50 g
	Aminexil	0,1 g
30	Eau	qsp 100 g

Cette lotion est utilisée de la même manière que l'exemple 1. Les résultats  
observés sont du même ordre.

**EXPÉRIMENTATION:**

5            Afin d'étudier le comportement du follicule pileux en présence  
d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2  
et/ou EP-4, la demanderesse s'est servie de la méthode dite du "cheveu en  
survie" du brevet FR 9508465 de L'ORÉAL.

10           À partir d'une biopsie de scalp, une bande de cuir chevelu assez fine a été  
isolée à l'aide d'un scalpel. Avec une micropince, le tissu adipeux autour  
des follicules a été éliminé, en évitant d'endommager le bulbe pileux.  
Sous un microscope, le follicule a été coupé avec un scalpel pour le  
séparer de son environnement épidermique et dermique.

15           Un des fragments obtenus a été maintenu en culture dans du milieu  
Williams E, à 37°C, en atmosphère humide en présence de 5% de CO<sub>2</sub> et  
servira de témoin.

20           Les autres fragments sont mis dans le même milieu de culture en présence  
d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2  
et/ou EP-4.

25           Les fragments en présence des agonistes ainsi maintenus en histoculture  
s'allongent d'une manière significativement plus importante en  
comparaison avec le fragment témoin sans agoniste.

30

35

35

## REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique contenant au moins un agoniste non-prostanoïque des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 dans un milieu cosmétiquement acceptable.

5        2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que ladite composition cosmétique contient de 0,001 à 10% et de préférence de 0,01 à 5% d'agonistes en poids par rapport au poids de la composition.

10       3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que ladite composition cosmétique contient de 0,001 à 10% et de préférence de 0,1 à 5% d'antagonistes du récepteur des prostaglandines EP-3 en poids par rapport au poids de la composition.

15       4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que la composition contient en outre un milieu cosmétiquement acceptable constitué d'eau ou d'eau et d'au moins un solvant organique choisi dans le groupe constitué par les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants amphiphiles ou leurs mélanges.

20       5. Composition selon la revendication 4, caractérisée par le fait que les solvants organiques sont choisis dans le groupe constitué par les alcools mono- ou polyfonctionnels, les polyéthylène glycols éventuellement oxyéthylénés, les esters de polypropylène glycol, le sorbitol et ses dérivés, les dialkyls d'isosorbide, les éthers de glycol et des éthers de polypropylène glycol, les esters gras.

25       6. Composition selon la revendication 4 ou 5, caractérisée par le fait que le ou les solvants organiques représentent de 5 à 98% du poids total de la composition.

30       7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que la composition comprend au moins une phase grasse.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que la phase grasse représente de 0 à 50% du poids total de la composition.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un additif choisi dans le

groupe constitué par des gélifiants et/ou épaississants classiques hydrophiles ou lipophiles; des actifs hydrophiles ou lipophiles; des conservateurs; des antioxydants; des parfums; des émulsionnants; des agents hydratants; des agents pigmentants; des dépigmentants; des agents  
5 kératolytiques; des vitamines; des émollients; des séquestrants; des tensio-actifs; des polymères; des agents alcanisants ou acidifiants; des charges; des agents anti-radicaux libres; des céramides; des filtres solaires; des répulsifs pour insectes; des agents amincissants; des matières colorantes; des bactéricides; des anti-pelliculaires.

10 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait que la composition se présente sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans  
15 une phase aqueuse à l'aide de sphérules.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que la composition a l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un solide.

20 12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait que la composition présente un pH compris entre 3 et 8.

13. Utilisation d'agonistes non-prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4 comme agent cosmétique permettant  
25 d'atténuer, de diminuer ou de stopper la chute des cheveux et des poils.

14. Utilisation d'une composition décrite dans l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour atténuer, de diminuer ou d'arrêter la chute des cheveux et des poils.

15. Procédé de traitement cosmétique destiné à atténuer,  
30 diminuer ou stopper la chute des cheveux et des poils, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur les cheveux ou les poils une quantité cosmétiquement efficace d'agonistes non prostanoïques des récepteurs des prostaglandines EP-2 et/ou EP-4.

16. Procédé de traitement cosmétique destiné à atténuer,  
35 diminuer ou stopper la chute des cheveux et des poils, caractérisé par le

fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux ou les poils une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 12.

5

10

15

20

25

30

35

  
Conseil en Propriété  
Industrielle



5 3 0 2 2

